



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 488**

51 Int. Cl.:

C12P 9/00 (2006.01)

C12P 17/06 (2006.01)

C12P 7/26 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01103845 .2**

96 Fecha de presentación : **16.02.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1234884**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.08.2002**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de β -hidroxi- δ -lactona usando productos intermedios novedosos.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

73 Titular/es:
**Council Of Scientific & Industrial Research
Rafi Marg
New Delhi 110001, IN**

72 Inventor/es: **Sandeep, Raghunath Ghorpade;
Uttam, Ramrao Kalkote;
Subhash, Prataprao Chavan;
Sunil, Ramchandra Bhide y
Thottappillil, Ravindranathan**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

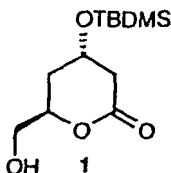
ES 2 311 488 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

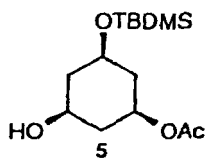
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de β -hidroxi- δ -lactona usando productos intermedios novedosos.

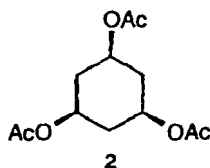
Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 6-hidroximetil-4-(terc-butildimetilsililo)- β -hidroxi- δ -lactona (1) que tiene la fórmula 1.



Más particularmente se refiere a un procedimiento para la preparación de dicho compuesto usando el compuesto que tiene la fórmula 5,



que se obtuvo a partir de cis,cis-3,5-di(metilcarboniloxi)ciclohexilacetato que tiene la fórmula 2 siguiendo el procedimiento de patente anterior.



Hasta ahora los procedimientos conocidos para la síntesis de β -hidroxi- δ -lactona (1) implican

- resolución cinética enzimática de β -hidroxi- δ -lactona racémica mediante transesterificación con acetato de vinilo en THF usando lipasade *Cromobacterium viscosum* como catalizador a 40°C. [Crosby, J. B.; Andrew, J. H.; John, A. L. documento WO 9306235 A1 CA 119:93692 (1993)]
- ruta quimioenzimática que implica la resolución cinética a través de la formación de lactona en éter catalizada por PPL [Bonini, C.; Pucci, P.; Viggiani, L. J. Org. Chem. 1991, 56, 4050]
- ruta quimioenzimática que implica la desimetrización enzimática del diacetato intermedio, seguido de conversiones químicas. [Bonni, C.; Racioppi, R.; Righi, G.; Viggiani, L. J. Org. Chem. 1991, 58, 802]

Los procedimientos de la técnica anterior tienen las siguientes desventajas:

- los procedimientos usan productos químicos tales como butil-litio, hidruro de litio y aluminio, metoxidietilborano que son costosos y difíciles de manejar y por tanto hacen que el procedimiento sea difícil.
- todos los procedimientos conocidos, sin embargo, implican un gran número de etapas sintéticas dando como resultado rendimientos totales bajos.

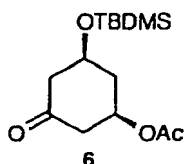
El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento nuevo para la preparación de β -hidroxi- δ -lactona (1), que obvia las desventajas de los procedimientos de la técnica anterior y usa productos químicos más baratos y fácilmente accesibles.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar (i) transposición de Baeyer-Villiger selectiva de 3-hidroxi-5-terc-butildimetilsililo-1-ciclohexanona (7) con reactivo químico u oxidasa de Baeyer Villiger y (ii) hidrólisis enantioselectiva de cis-3-(metilcarboniloxi)-5-(terc-butildimetilsililo)ciclohexilacetato con enzima, (iii) hidrólisis enzimática suave de 3-oxo-5-(terc-butildimetilsililo)-(1S,5S)-ciclohexilacetato (6) en la que se suprime la eliminación β y se mejora la pureza óptica a través de resolución cinética.

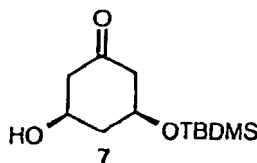
ES 2 311 488 T3

En consecuencia la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de 6-hidroximetil-4-(terc-butildimetilsililoxi)-(4S,6R)-tetrahidro-2H-2-piranona que tiene la fórmula 1 que comprende

- a) hacer reaccionar 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(1S,3R,5R)-ciclohexilacetato que tiene la fórmula 5 en un disolvente orgánico preferiblemente cloroalcanos con clorocromato de aminas terciarias a una temperatura que oscila entre 10°C y 30°C, extinguir la reacción añadiendo de dietil éter, filtrar la mezcla a través de celite y lavar con salmuera, eliminar el disolvente mediante evaporación, seguido de filtración en columna rápida para obtener 3-oxo-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(1S,5S)-ciclohexilacetato que tiene la fórmula 6,



- b) hidrolizar 3-oxo-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(1S,5S)-ciclohexilacetato que tiene la fórmula 6 con enzima lipasa en un tampón que tiene un intervalo de pH de 5 a 7, a una temperatura que oscila entre 25°C y 30°C durante un periodo que oscila entre 24 h y 48 h, extraer la mezcla con un disolvente orgánico, eliminar el disolvente mediante evaporación y con cromatografía en columna para obtener 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(3R,5S)-ciclohexan-1-ona que tiene la fórmula 7,



- c) hacer reaccionar 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(3R,5S)-ciclohexan-1-ona que tiene la fórmula 7 con ácido m-cloroperbenzoico a temperatura ambiente durante el periodo que oscila entre 16-24 horas, extraer con fase orgánica, lavar con metabisulfito de sodio, salmuera, secar y con evaporación para obtener 6-hidroximetil-4-(terc-butildimetilsililoxi)-(4S,6R)-tetrahidro-2H-2-piranona que tiene la fórmula 1.

En otra realización de la presente invención el disolvente orgánico usado en las etapas a-c para la extracción del producto se selecciona del grupo constituido por acetato de etilo, cloroformo y diclorometano.

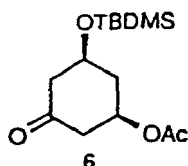
En otra realización de la presente invención el tampón usado en las etapas b para la reacción se selecciona de tampón fosfato y tampón citrato.

En otra realización de la presente invención la lipasa usada en las etapas b para la reacción se selecciona del grupo constituido por procaína lipasa de cerdo (PPL), esterasa de hígado de cerdo (PLE) y polvo de acetona de hígado de pollo (CLAP).

Todavía en otra realización de la presente invención la hidrólisis enzimática usada en la etapa b es suave y suprime la eliminación B junto con la mejora de la pureza óptica.

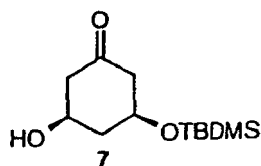
Todavía en otra realización el agente oxidante usado se selecciona del grupo constituido por ácido cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno y ácido peracético.

Todavía en otra realización la presente invención proporciona un compuesto 3-oxo-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(1S,5S)-ciclohexilacetato que tiene la fórmula 6



ES 2 311 488 T3

Todavía en otra realización la presente invención proporciona un compuesto 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililo)- (3R,5S)-ciclohexan-1-ona que tiene la fórmula 7



El procedimiento de la presente invención se describe a continuación en el presente documento con referencias a los siguientes ejemplos, que son sólo ilustrativos y no debe interpretarse que limitan el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Los componentes novedosos que tienen las fórmulas 3 a 5 se han reivindicado en nuestra solicitud de patente en tramitación junto con la presente EP-A- 1 234 885.

Ejemplo 1

Preparación de *cis,cis*-3-hidroxi-5-metilcarbonilo-ciclohexilacetato (3)

Se suspendió *cis,cis*-3,5-di(metilcarbonilo)-ciclohexilacetato (2, 6,5 partes, 25,19 partes en mmoles) en polvo fino en tampón fosfato de sodio 0,1 M (pH 7) (135 partes) y se agitó enérgicamente. A la suspensión con agitación se le añadió esterasa de hígado porcino (0,110 partes) y se agitó enérgicamente la mezcla de reacción a 30°C durante 20 h. Se controló el pH de la mezcla de reacción cada 2 h y se mantuvo a pH 7 usando disolución de NaOH 1 N. Tras completarse la reacción (20 h), se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 partes). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando *cis,cis*-3-hidroxi-5-metilcarboniloxiciclohexilacetato (3, rendimiento 4,8 partes en g, 88%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,20-1,58 (qn, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,28 (m, 3H), 3,78 (m, 1H), 4,78 (m, 2H)

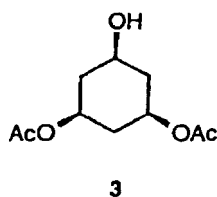
RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ 21,15, 36,33, 39,93, 64,83, 67,65, 170,42

IR (KBr): 754,60, 884,15, 1029,29, 1140,34, 1250,00, 1367,64, 1738,92, 2871,17, 2953,14, 3445,47

Masa: m/e de base = 96 otras m/e: 156, 138, 114, 73, 67, 67, 60, 55

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C 55,56%, H 7,40%

Hallado: C 55,30%, H 8,00%



Ejemplo 2

Preparación de *cis,cis*-3-(metilcarbonilo)-5-(terc-butildimetilsililo)ciclohexilacetato (4)

Se colocaron *cis,cis*-3-hidroxi-5-metilcarbonilo-ciclohexilacetato (3, 2 partes, 9,26 mmoles) y DMAP (0,113 partes, 0,926 mmoles) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml equipado con un embudo de goteo y una llave de paso de dos vías. Se evacuó y se lavó con argón. A ello, se le añadieron diclorometano seco (10 partes) y HMPA seco (2 partes) y se agitó para disolver. Se enfrió la disolución hasta -10°C con agitación. A ello, se le añadió gota a gota disolución de cloruro de terc-butildimetilsililo en 10 partes de diclorometano seco mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min. y a ello, le se añadió gota a gota trietilamina seca (2,02 partes, 20 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Entonces se transfirió a un embudo de decantación y se lavó sucesivamente con HCl dil. frío agua, NaHCO_3 aq. y entonces salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de resolución rápida. (eluyente acetato de etilo al 2-4% en éter de petróleo) proporcionando *cis,cis*-3-(metilcarbonilo)-5-(terc-butildimetilsililo)ciclohexilacetato (4, rendimiento 2,85 partes, 90%).

ES 2 311 488 T3

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,06 (s, 9H), 0,87 (s, 6H), 1,20-1,45 (m, 3H), 2,03 (s, 6H), 2,2 (m, 3H), 3,38 (m, 1H), 4,73 (m, 2H).

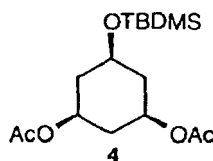
RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ - 5,07, 17,61, 25,40, 36,17, 40,40, 65,43, 67,01, 169,64

IR (CHCl_3): 758,90, 838,05, 1034,91, 1106,32, 1246,82, 1368,91, 1734,01, 2858,81, 2955,07

Masa: m/e de base = 117 otras m/e: 273, 213, 171, 159, 129, 117, 97, 79, 75, 57

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$: C 58,185%, H 9,10%

Hallado: C 58,19%, H 9,50%



Ejemplo 3

Preparación de 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(1S,3R,5R)-ciclohexilacetato (5)

Se disolvió cis,cis-3-(metilcarboniloxi)-5-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexilacetato (4, 5 partes, 147 mmoles) en terc-butanol (20 partes). A la disolución, se le añadió tampón fosfato de sodio 0,1 M (230 partes, pH 8) y se agitó la mezcla enérgicamente. A la emulsión agitada, se le añadió esterasa de hígado porcino (0,150 partes) y se agitó la mezcla enérgicamente a 30°C durante 54 h. Durante la reacción se mantuvo el pH a 8 usando disolución de hidróxido de sodio 1 N. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (3 x 200 partes). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera. Entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo aceitoso contenía 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(1S,3R,5R)-ciclohexilacetato (5) junto con (4) sin reaccionar. Se separaron ambos mediante cromatografía en columna de resolución rápida.

cis,cis-3-(metilcarboniloxi)-5-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexilacetato: (4, 1,07 partes);

3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(1S,3R,5R)-ciclohexilacetato: (5, 2,8 partes, 70% basándose en material de partida recuperado).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,06 (s, 9H), 0,87 (s, 6H), 1,35-1,60, (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,15 (m, 3H), 3,7 (m, 2H), 4,75 (m, 1H)

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ - 4,60, 18,15, 21,38, 25,90, 39,98, 40,31, 43,93, 65,45, 66,40, 68,17, 170,68

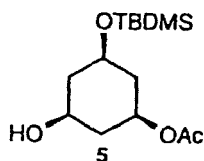
IR (CHCl_3): 758,43, 838,93, 1049,42, 1109,15, 1218,09, 1254,01, 1370,09, 1725,03, 2859,8, 2887,95, 2952,33, 3017,48

Masa: m/e de base = 75 otras m/e: 231, 171, 129, 117, 105, 97, 79, 75, 67, 59

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$: C 58,33%, H 9,72%

Hallado: C 58,15%, H 10,20%

Rotación específica $[\alpha]_D = -4,8$ (c 1, CHCl_3) e.e. > 95%



ES 2 311 488 T3

Ejemplo 4

Preparación de 3-oxo-5-(terc-butildimetilsililo)-1-(1S,5S)-ciclohexilacetato (6)

Se disolvió cis,cis-3-(metilcarbonilo)-5-(terc-butildimetilsililo)-1-(1S,3R,5R)-ciclohexilacetato (5, 1,40 partes, 2,78 mmoles) en diclorometano se añadieron 5 partes a la disolución de acetato de sodio (0,1 partes) y clorocromato de piridinio (1,57 partes, 7,3 mmoles). Se agitó la mezcla durante 5 h a ta. Se extrajo el residuo con éter (3x10 partes). Se combinaron los extractos orgánicos, se filtraron a través de celite. Se lavó el filtrado con salmuera:agua (1:1), finalmente con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se filtró el residuo a través de una columna de gel de sílice proporcionando 3-oxo-5-(terc-butildimetilsililo)-1-(1S,5S)-ciclohexilacetato (6, 1,30 partes, 93,5%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,10 (d, 9H), 0,88 (d, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 5,00 (m, 1H)

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ - 4,95, 17,82, 20,97, 25,57, 39,34, 45,93, 50,30, 65,98, 67,23, 169,87, 205,27

IR (CHCl_3): 442,57, 756,83, 1218,50, 1244,99, 1723,00, 2857,44, 2932,80, 2953,64, 3019,98

Masa: m/e de base = 163 otras m/e: 185, 169, 145, 127, 117, 111, 101, 95, 75, 59

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$: C 58,74%, 9,09%

Hallado: C 58,60%, H 9,8%

Rotación específica $[\alpha]_D = -1,54$ (c 1, CHCl_3)

Ejemplo 5

Preparación de 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililo)-3-(3R,5S)-ciclohexan-1-ona (7)

Se disolvió 3-oxo-5-(terc-butildimetilsililo)-1-(1S,5S)-ciclohexilacetato (6, 1,2 partes, 4,2 mmoles) en DMSO (10 partes) y tampón fosfato 0,1 M (pH 6,5, 90 partes). A la mezcla, se le añadió PLE (0,1 partes) y se agitó la mezcla de reacción durante 48 h a temperatura ambiente. Se filtró a través de celite y se extrajo el filtrado con acetato de etilo (3x100 partes). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el residuo proporcionando 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililo)-3-(3R,5S)-ciclohexan-1-ona (7, 0,77 partes, 75%).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,08 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,95-2,4 (m, 2H), 2,45-2,78 (m, 4H), 3,96 (sa, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,56 (m, 1H)

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ -5,28, -5,50, 17,55, 25,34, 38,24, 49,56, 49,89, 68,86, 70,48, 206,78

IR (CHCl_3): 668,15, 759,18, 837,70, 1216,14, 1255,02, 1676,48, 1712,47, 2930,89, 2955,00, 3018,43, 3387,52, 3406,91

Masa: m/e de base = 75 otras m/e: 187, 169, 145, 129, 101, 95, 75, 69, 59

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$: C 59,01%, H 9,83%

Hallado: C 59,1%, H 9,98%

Rotación específica $[\alpha]_D = -22,06$ (c 1, CHCl_3)

Ejemplo 6

Preparación de 6-hidroximetil-4-(terc-butildimetilsililo)-4-(4S,6R)-tetrahidro-2H-2-piranona (1)

Se mezclaron 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililo)-3-(3R,5S)-ciclohexan-1-ona (7, 0,1 partes, 0,394 mmoles) y ácido 3-cloroperbenzoico al 50% (0,275 partes, 0,79 mmoles) y se mantuvieron en la oscuridad durante 24 h. Se disolvió la mezcla de reacción en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con disolución de metabisulfito de sodio, disolución de bicarbonato de sodio seguido de lavado con salmuera. Entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de resolución rápida proporcionando 6-hidroximetil-4-(terc-butildimetilsililo)-4-(4S,6R)-tetrahidro-2H-2-piranona cristalina, blanca (1, rendimiento 0,035 partes, 50%).

ES 2 311 488 T3

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,09, 0,07 (2s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,55-2,00 (m + sa, 2H), 2,60 (d, 2H, $J = 3$), 3,66 (dd, 1H, $J = 3, 12$), 3,90 (dd, 1H, $J = 3, 12$), 4,38 (m, 1H), 4,80 (m, 1H)

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ -5,17, 17,66, 25,41, 32,59, 39,90, 63,24, 64,19, 76,73, 170,1

IR (CHCl_3): 666,31, 898,12, 1021,88, 1061,06, 1086,17, 1118,98, 1390,84, 1463,17, 1729,43, 2857,28, 3418,25

Masa: m/e de base = 101 otras m/e: 261, 229, 203, 185, 161, 143, 129, 111, 75, 68, 59

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}$: C 55,38%, H 9,20%

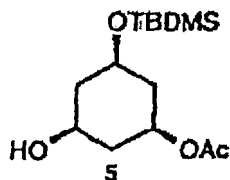
Hallado: C 55,40%, H 9,30%

Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}} = -1,96$ (c 1, CHCl_3) e.e. 99% (determinado mediante HPLC quiral del derivado de benzoato correspondiente, columna Whelk-OI [4,0 mm de d.i. x 25 cm] AT-256; $\lambda = 254$ nm, caudal: 1 ml/min.; fase móvil: hexano:isopropanol 92:08; tiempo de retención para benzoato de 1 = 20,10, para benzoato de ent-1 = 17,48).

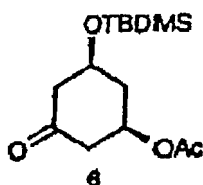
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 6-hidroximetil-4-(terc-butildimetilsililoxi)-(4S,6R)-tetrahidro-2H-2-pirano que tiene la fórmula 1 que comprende

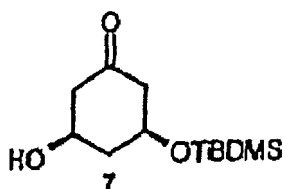
a) hacer reaccionar 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(1S,3R,5R)-ciclohexilacetato que tiene la fórmula 5



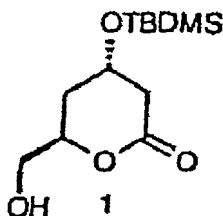
en un disolvente orgánico preferiblemente cloroalcanos con clorocromato de aminas terciarias a una temperatura que oscila entre 10°C y 30°C, extinguir la reacción añadiendo dietil éter, filtrar la mezcla a través de celite y lavar con salmuera, eliminar el disolvente mediante evaporación, seguido de filtración en columna rápida para obtener 3-oxo-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(1S,5S)-ciclohexilacetato que tiene la fórmula 6,



b) hidrolizar 3-oxo-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(1S,5S)-ciclohexilacetato que tiene la fórmula 6 con enzima lipasa en un tampón que tiene un intervalo de pH de 5 a 7, a una temperatura que oscila entre 25°C y 30°C durante un periodo que oscila entre 24 h y 48 h, extraer la mezcla con un disolvente orgánico, eliminar el disolvente mediante evaporación y con cromatografía en columna para obtener 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(3R,5S)-ciclohexan-1-ona que tiene la fórmula 7,



c) hacer reaccionar 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililoxi)-(3R,5S)-ciclohexan-1-ona que tiene la fórmula 7 con ácido m-cloroperbenzoico a temperatura ambiente durante el periodo que oscila entre 16-24 horas, extraer con fase orgánica, lavar con metabisulfito de sodio, salmuera, secar y con evaporación para obtener 6-hidroximetil-4-(terc-butildimetilsililoxi)-(4S,6R)-tetrahidro-2H-2-pirano que tiene la fórmula 1



2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico usado en las etapas a-c para la extracción del producto se selecciona del grupo constituido por acetato de etilo, cloroformo y diclorometano.

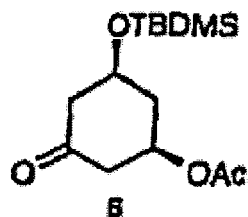
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el tampón usado en las etapas b para la reacción se selecciona de tampón fosfato y tampón citrato.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la lipasa usada en las etapas b para la reacción se selecciona del grupo constituido por procaína lipasa de cerdo (PPL), esterasa de hígado de cerdo (PLE) y polvo de acetona de hígado de pollo (CLAP).

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la hidrólisis enzimática usada en la etapa b es suave y suprime la eliminación B junto con la mejora de la pureza óptica.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente oxidante usado se selecciona del grupo constituido por ácido cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno y ácido peracético.

7. Un compuesto 3-oxo-5-(terc-butildimetilsililo)-1,5-ciclohexilacetato que tiene la fórmula 6:



8. Un compuesto 3-hidroxi-5-(terc-butildimetilsililo)-3,5-ciclohexan-1 que tiene la fórmula 7

